

Belimumabe para
Lúpus eritematoso sistêmico

Setembro/2017



medicamento

RELATÓRIO DE RECOMENDAÇÃO



2017 Ministério da Saúde.

É permitida a reprodução parcial ou total desta obra, desde que citada a fonte e que não seja para venda ou qualquer fim comercial.

A responsabilidade pelos direitos autorais de textos e imagens desta obra é da CONITEC.

Informações:

MINISTÉRIO DA SAÚDE

Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos

Esplanada dos Ministérios, Bloco G, Edifício Sede, 8º andar

CEP: 70058-900, Brasília – DF

E-mail: conitec@saude.gov.br

<http://conitec.gov.br>



CONTEXTO

Em 28 de abril de 2011, foi publicada a Lei nº 12.401 que dispõe sobre a assistência terapêutica e a incorporação de tecnologias em saúde no âmbito do SUS. Esta lei é um marco para o SUS, pois define os critérios e prazos para a incorporação de tecnologias no sistema público de saúde. Define, ainda, que o Ministério da Saúde, assessorado pela Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias – CONITEC, tem como atribuições a incorporação, exclusão ou alteração de novos medicamentos, produtos e procedimentos, bem como a constituição ou alteração de protocolo clínico ou de diretriz terapêutica.

Tendo em vista maior agilidade, transparência e eficiência na análise dos processos de incorporação de tecnologias, a nova legislação fixa o prazo de 180 dias (prorrogáveis por mais 90 dias) para a tomada de decisão, bem como inclui a análise baseada em evidências, levando em consideração aspectos como eficácia, acurácia, efetividade e segurança da tecnologia, além da avaliação econômica comparativa dos benefícios e dos custos em relação às tecnologias já existentes.

A nova lei estabelece a exigência do registro prévio do produto na Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) para que este possa ser avaliado para a incorporação no SUS.

Para regulamentar a composição, as competências e o funcionamento da CONITEC foi publicado o Decreto nº 7.646 de 21 de dezembro de 2011. A estrutura de funcionamento da CONITEC é composta por dois fóruns: Plenário e Secretaria-Executiva.

O Plenário é o fórum responsável pela emissão de recomendações para assessorar o Ministério da Saúde na incorporação, exclusão ou alteração das tecnologias, no âmbito do SUS, na constituição ou alteração de protocolos clínicos e diretrizes terapêuticas e na atualização da Relação Nacional de Medicamentos Essenciais (RENAME), instituída pelo Decreto nº 7.508, de 28 de junho de 2011. É composto por treze membros, um representante de cada Secretaria do Ministério da Saúde – sendo o indicado pela Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos (SCTIE) o presidente do Plenário – e um representante de cada uma das seguintes instituições: ANVISA, Agência Nacional de Saúde Suplementar - ANS, Conselho Nacional de Saúde - CNS, Conselho Nacional de Secretários de Saúde - CONASS, Conselho Nacional de Secretarias Municipais de Saúde - CONASEMS e Conselho Federal de Medicina - CFM.



Cabem à Secretaria-Executiva – exercida pelo Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde (DGITS/SCTIE) – a gestão e a coordenação das atividades da CONITEC, bem como a emissão deste relatório final sobre a tecnologia, que leva em consideração as evidências científicas, a avaliação econômica e o impacto da incorporação da tecnologia no SUS.

Todas as recomendações emitidas pelo Plenário são submetidas à consulta pública (CP) pelo prazo de 20 dias, exceto em casos de urgência da matéria, quando a CP terá prazo de 10 dias. As contribuições e sugestões da consulta pública são organizadas e inseridas ao relatório final da CONITEC, que, posteriormente, é encaminhado para o Secretário de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos para a tomada de decisão. O Secretário da SCTIE pode, ainda, solicitar a realização de audiência pública antes da sua decisão.

Para a garantia da disponibilização das tecnologias incorporadas no SUS, o decreto estipula um prazo de 180 dias para a efetivação de sua oferta à população brasileira.



SUMÁRIO

1.	RESUMO EXECUTIVO	2
2.	A DOENÇA	4
2.1.	ASPECTOS CLÍNICOS E EPIDEMIOLÓGICOS	4
2.2.	TRATAMENTO RECOMENDADO	7
3.	A TECNOLOGIA	8
4.	ANÁLISE DA EVIDÊNCIA CIENTÍFICA	10
4.1.	EVIDÊNCIA CLÍNICA.....	13
4.2.	ANÁLISE DE IMPACTO ORÇAMENTÁRIO	14
5.	CONSIDERAÇÕES FINAIS	18
6.	RECOMENDAÇÃO PRELIMINAR DA CONITEC.....	19
7.	REFERÊNCIAS.....	19



1. RESUMO EXECUTIVO

Tecnologia: Belimumabe (Benlysta®)

Indicação: Lúpus eritematoso sistêmico

Demandante: Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos – SCTIE/MS

Contexto: O Lúpus Eritematoso Sistêmico (LES) é uma doença inflamatória crônica autoimune, multissistêmica, caracterizada pela produção de diversos autoanticorpos direcionados especialmente contra antígenos nucleares, geração de complexos imunes circulantes e ativação do sistema complemento, alguns dos quais causam lesão celular ou tecidual imunologicamente mediada. Atualmente, os tratamentos disponíveis no SUS são aqueles preconizados pelo Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) de LES.

Pergunta: O uso do belimumabe associado à terapia padrão no tratamento de pacientes com LES é eficaz e seguro, quando comparado à terapia padrão (conforme preconizado no PCDT de LES)?

Evidências científicas: Conforme seus resultados, o belimumabe é superior ao placebo como tratamento adjunto à terapia padrão no melhor controle da atividade de doença de pacientes com LES ativo (exceto nefrite ativa e grave e manifestações com envolvimento neurológico) nas avaliações realizadas na semana 52 de tratamento. Somente um estudo avaliou a eficácia na semana 76 de tratamento, não mostrando diferença estatisticamente significativa entre os grupos, demonstrando perda de efeito ao longo do tempo. Os principais eventos adversos foram artralgias, infecções do trato respiratório superior, cefaleia, fadiga e náuseas com perfil de segurança semelhante ao grupo placebo em todos os estudos.

Avaliação de Impacto Orçamentário: Foi construído um modelo de impacto orçamentário com base na população tratada pelo Componente Especializado da Assistência Farmacêutica (CEAF) para LES. A estimativa foi de R\$ 124.053.662,63 no primeiro ano e de R\$ 697.183.992,46 ao longo dos 5 primeiros anos após a incorporação.

Discussão: O presente relatório foi elaborado como parte da condução de revisão do PCDT de LES e tem por objetivo avaliar as evidências de eficácia e segurança do belimumabe no tratamento de LES, a fim de embasar a avaliação da CONITEC a respeito de sua incorporação na versão atualizada do PCDT. Há evidência fraca (em virtude da perda da eficácia em 76



semanas e segurança de longo prazo) para sugerir a incorporação do belimumabe como terapia adjunta no tratamento de pacientes com LES com mais de 18 anos que não responderam a terapia padrão conforme previsto no PCDT de LES excetuando-se os pacientes com nefrite lúpica ativa grave ou com lúpus ativo grave do sistema nervoso central.

Recomendação da Conitec: Os membros presentes deliberaram que o tema fosse submetido à consulta pública com recomendação preliminar desfavorável à incorporação do belimumabe para lúpus eritematoso sistêmico.



2. A DOENÇA

2.1. Aspectos clínicos e epidemiológicos

O Lúpus Eritematoso Sistêmico (LES) é uma doença inflamatória crônica autoimune, multissistêmica, caracterizada pela produção de diversos autoanticorpos direcionados especialmente contra antígenos nucleares, geração de complexos imunes circulantes e ativação do sistema complemento, alguns dos quais causam lesão celular ou tecidual imunologicamente mediada. A etiologia do LES permanece ainda pouco entendida, porém a participação de fatores genéticos, hormonais, imunológicos e ambientais (luz solar, drogas e infecções virais) é importante para o desencadeamento da doença. A apresentação clínica do LES e sua evolução costumam ser polimórficas, havendo períodos de exacerbação e remissão (1).

A incidência do LES em diferentes locais do mundo é de aproximadamente 1 a 22 casos para cada 100.000 pessoas por ano. A prevalência pode variar de 7 a 160 casos para cada 100.000 pessoas (2). No Brasil, estima-se uma incidência de LES em torno de 8,7 casos para cada 100.000 pessoas por ano. Nas mulheres esta estimativa é de 14 casos para cada 100.000 pessoas por ano e nos homens é de 2,2 casos para cada 100.000 pessoas por ano. O pico de incidência em mulheres é entre 35 e 39 anos, com 32,7 casos para cada 100.000 mulheres por ano (3).

A sobrevida nos pacientes com LES tem melhorado muito nos últimos anos. Na década de 50, a sobrevida média em 5 anos era de 50%, enquanto na última década, a sobrevida média em 10 anos alcançou 90% (4-9). Entretanto, ainda é uma doença que determina aumento significativo da mortalidade, com risco que pode ser até 20 vezes maior do que na população em geral, quando estratificado de acordo com faixa etária (10). Dentre as principais causas de morte, atividade de doença e infecções são as mais prevalentes, seguidas de doença cardiovascular (11).

A doença pode cursar com sintomas constitucionais, artrite, serosite, nefrite, vasculite, miosite, manifestações mucocutâneas, hemocitopenias imunológicas, diversos quadros neuropsiquiátricos, hiperatividade reticuloendotelial e pneumonite. Diante disso, convencionou-se realizar seu diagnóstico através de achados clínicos e laboratoriais, conforme os critérios de classificação propostos pelo American College of Rheumatology (ACR) em 1982



e revisados em 1997 (12, 13). Recentemente, há uma nova proposta de critérios de classificação diagnóstica que está sendo validada em diversos locais do mundo e começa aos poucos a ser utilizada na prática clínica, mas ainda não tem sido aplicada em pesquisa clínica com novos medicamentos (14).

Ao longo da evolução da doença, observam-se períodos de exacerbação e atividade de doença. Este padrão evolutivo pode ser resumido em 3 modelos:

- 1) pacientes cronicamente ativos (40%);
- 2) pacientes que alternam exacerbação e remissão (35%) e
- 3) pacientes com remissão sustentada por longos períodos (25%) (15).

A distribuição percentual dos pacientes nesses padrões pode variar de acordo com população estudada e com as ferramentas utilizadas para quantificar atividade de doença. Comprovadamente, a atividade de doença, independentemente da ferramenta utilizada para sua medida, determina dano cumulativo ao longo do tempo, o que se correlaciona diretamente com aumento de mortalidade (16). Além da atividade de doença, o uso de corticoide de forma contínua e em doses acima de 7,5 mg/dia determina de maneira independente maior dano acumulado e conseqüentemente incremento da mortalidade (17, 18).

Uma das ferramentas mais utilizadas para avaliar atividade de doença tem sido o SLEDAI (Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index) (19, 20), conforme descrito no Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) de LES de 2013 (21). A ferramenta avalia atividade global de doença, sendo um fator determinante de dano acumulado. O aumento no seu escore associa-se ao aumento da mortalidade (17, 19, 22):

- ≥ 20 pontos: RR 14,1 de morte em 6 meses
- 11-19 pontos: RR 4,7 de morte em 6 meses
- 6-10 pontos: RR 2,3 de morte em 6 meses
- 1-5 pontos: RR 1,3 de morte em 6 meses

Há ferramentas variantes do SLEDAI e uma das mais utilizadas nos estudos clínicos tem sido o SELENA-SLEDAI, que consiste no SLEDAI com modificações de alguns descritores com



validação e aplicação relativamente simples na prática clínica. Apresenta 24 descritores que englobam 9 órgãos/sistemas e considera somente alterações relacionadas ao LES no intervalo de 10 dias antes da consulta (23).

Recentemente, foi descrita uma ferramenta composta que além de levar em consideração a melhora de 4 pontos no escore do SELENA-SLEDAI, também inclui a não piora através do surgimento de exacerbações quantificadas pelo escore BILAG (24). Essa nova ferramenta é conhecida como SRI (Systemic Lupus Erythemthosus Response Index) e tem sido validada em diversos ensaios clínicos desenvolvidos para estudar novos medicamentos no tratamento de pacientes com LES (25). As principais ferramentas usadas para avaliação de atividade no LES estão descritas no quadro 1 (26).

A detecção de lesão irreversível ou sequela decorrente da doença pode ser medida por meio do SLICC/ACR DAMAGE INDEX (SLICC/ACR: Systemic Lupus International Collaborating Clinics/ American College of Rheumatology) (27) e também foi descrito no PCDT anterior.

Os objetivos do tratamento do LES têm sido:

- 1) propiciar controle das manifestações clínicas e laboratoriais, reduzindo assim a atividade de doença;
- 2) prevenir as recidivas de atividade de doença;
- 3) prevenir o dano ao longo da evolução da doença;
- 4) diminuir a dose cumulativa de corticoide e
- 5) melhorar a qualidade de vida dos pacientes (28).

Na busca desses objetivos, há uma série de medidas farmacológicas e não farmacológicas que podem ser utilizadas de acordo com as orientações do último PCDT. Entretanto, mesmo utilizando fármacos adequados, muito pacientes ainda se mantêm ativos e com progressão de danos irreversíveis, o que determina maior mortalidade.

Quadro 1: principais ferramentas utilizadas para avaliar a atividade do LES



SELENA-SLEDAI: encompasses 24 weighted items scored dichotomously as present or absent in the previous 10 days, thus improvement or worsening of a manifestation is not captured. Overall disease activity is scored over a range of 0 to 105 points. A minimum clinically meaningful score change = a decrease of 6 points (overall improvement) or an increase of 8 points (overall worsening). A designated change in score (≥ 4 points) between baseline and follow up can be used to dichotomise patients into responders or non-responders for overall disease.

BILAG¹⁶: Includes 86 items grouped in 8 organ systems to assesses organ system involvement over the last 4 weeks compared to preceding 4 weeks based on physicians intention to treat using classifications ranging from A to E as follows: A = worsening usually requiring intensification of steroids or immunosuppressant treatments; B = worsening usually requiring antimalarials, nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs), or low dose steroids; C = stable disease (symptomatic therapy); D = improvement; E = system never involved. Unlike SELENA-SLEDAI it can detect worsening or improvement in individual organ system involvement.

PGA: employed to monitor change in patient overall disease activity; typically a visual analogue scale is used ranging between no disease = 0, mild disease = 1, moderate disease = 2, and severe disease = 3.

SRI: A composite instrument (combining elements of SELENA-SLEDAI, BILAG and PGA) developed by belimumab-trialists in conjunction with the US FDA. It allows patients to be dichotomised into responders or non-responders according to predefined assessment criteria in each of the component elements, such as: a SELENA-SLEDAI improvement of ≥ 4 points, plus no worsening in PGA score by > 0.3 points, plus no new BILAG organ system involvement scoring category A in one system or category B in two or more systems. An advantage of SRI, over any one of its components used alone, may be that it can detect SLE improvement in some initial manifestation(s) while guarding against the possibility that worsening in organ systems or overall disease activity might be masked.

2.2. Tratamento recomendado

O PCDT de LES (21) preconiza os seguintes fármacos com as respectivas indicações de uso:



Cloroquina ou hidroxicloroquina: utilizada em todos os pacientes, exceto nos casos de contraindicações ou efeitos colaterais significativos; tem efeito no controle das manifestações clínicas, prevenção de recidivas e melhora no prognóstico dos pacientes;

Dexametasona e betametasona: estratégia empregada principalmente no tratamento do lúpus neonatal devido sua passagem placentária;

Metilprednisolona e prednisona: terapia com potente efeito antiinflamatório e imunossupressor empregada no tratamento de praticamente todas as formas de apresentação clínica da doença, nas fases agudas e subagudas;

Azatioprina: tratamento imunossupressor utilizado como poupador de glicocorticoide no controle da atividade de doença;

Ciclosporina: tratamento utilizado principalmente no controle da doença renal associada ao LES, especialmente na nefrite lúpica classe V;

Ciclofosfamida: tratamento imunossupressor com efeito mais potente dentre os medicamentos incluídos no PCDT; está reservado para controle de formas graves de doença, geralmente com envolvimento renal, cerebral ou de qualquer órgão nobre sujeito a grave lesão pela atividade inflamatória da doença;

Danazol: eficaz no tratamento da plaquetopenia córtico-dependente e refratária ao emprego de imunossupressores;

Metotrexato: terapia imunossupressora utilizada como poupador de glicocorticoide empregada em formas leves a moderadas de doença, geralmente com envolvimento cutâneo, articular e de serosas;

Talidomida: terapia reservada para tratamento de formas refratárias de lúpus cutâneo crônico e subagudo, especialmente na sua forma discóide.

3. A TECNOLOGIA

Tipo: Medicamento



Princípio Ativo: Belimumabe

Nome comercial: Benlysta®

Fabricante: GlaxoSmithKline®

Demandante: Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos – SCTIE/MS

Data da solicitação: 11/09/2017

Indicação aprovada na Anvisa: Benlysta® foi aprovado pela agência americana Food and Drug Administration (FDA) em 2011 e no Brasil em novembro de 2013 pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA). Está indicado como terapia adjuvante em pacientes adultos com LES ativo, que apresentam alto grau de atividade da doença (ex.: anti-dsDNA positivo e baixo complemento) e que estejam em uso de tratamento padrão, incluindo aintinflamatórios não esteroidais, corticosteroides, antimaláricos ou outros imunossupressores.

A eficácia de Benlysta® não foi avaliada em pacientes com nefrite lúpica ativa grave nem com lúpus ativo grave do sistema nervoso central (SNC).

Indicação proposta pelo demandante: tratamento de pacientes com LES com mais de 18 anos que não responderam a terapia padrão conforme previsto no PCDT de LES excetuando-se os pacientes com nefrite lúpica ativa grave ou com lúpus ativo grave do sistema nervoso central.

Posologia e Forma de Administração: O esquema posológico recomendável é de 10 mg/kg nos dias 0, 14 e 28 e, depois disso, em intervalos de 4 semanas.

Contraindicações Benlysta® é contraindicado para pacientes que apresentaram anafilaxia em decorrência de seu uso.

Precauções: Não se realizaram estudos formais sobre belimumabe em pacientes com insuficiência renal. Os estudos sobre belimumabe envolveram um número limitado de pacientes com LES e insuficiência renal. Não é necessário ajuste de dose para os pacientes com insuficiência renal.



4. ANÁLISE DA EVIDÊNCIA CIENTÍFICA

A revisão da literatura foi realizada no dia 22/03/2017 pesquisando-se nas seguintes bases de dados: Cochrane Library, Embase e Medline/PUBMED. Foram selecionadas revisões sistemáticas com metanálises e ECR que tenham avaliado o uso do belimumabe em pacientes com LES, conforme pergunta PICO do quadro 2.

Quadro 2: Pergunta PICO

População	Pacientes com LES
Intervenção	Belimumabe na dose de 10mg/kg nas semanas 0, 2, e 4 e depois a cada 4 semanas + terapia padrão
Comparação	Terapia padrão
Desfechos	Melhora no SRI (Systemic Lupus Erythemthosus Response Index)
Tipos de estudos	Metanálises de ECR

As seguintes estratégias de busca foram utilizadas, conforme quadro 3:

Quadro 3: Buscas sobre belimumabe - metanálises

Base	Estratégia	Localizados	Selecionados
Medline (via PubMed)	"belimumab"[Supplementary Concept] AND "Lupus Erythematosus, Systemic"[Mesh] AND (Meta-Analysis[ptyp] AND "humans"[MeSH Terms])	3	2 Motivo das exclusões: - Não responderam à pergunta PICO: 1
Embase	'belimumab'/exp AND 'systemic lupus erythematosus'/exp AND [meta-analysis]/lim AND [humans]/lim	9	1 Motivo das exclusões: - Revisões simples: 3 - Não responderam a pergunta PICO: 2 - Incluído na busca do Pubmed: 2 - Artigo repetido (atualizado): 1
Cochrane Library	'belimumab in Title, Abstract, Keywords and "systemic lupus erythematosus" in Title, Abstract, Keywords in Cochrane Reviews'	1	-- Motivo das exclusões: - protocolo de revisão: 1



Tabela 1: Apresentação dos resultados dos estudos incluídos (n=3).

Estudo	Desenho	Intervenção Desfechos	Resultados	Limitações
Wei LQ <i>et al</i> , 2016 (29)	<p>- Revisão sistemática e metanálise de ECR.</p> <p>- Bases consultadas: PubMed, Cochrane Library, Embase, CINAHL e Science Citation Index.</p> <p>- Incluídos 4 ECR (4.692 pacientes) avaliando belimumabe como terapia adjunta do tratamento padrão de pacientes com LES ativo (SELENA-SLEDAI pelo menos 4), mas que não tivessem nefrite lúpica ativa e grave, assim como manifestações envolvendo sistema nervoso central.</p>	<p>- Belimumabe como terapia adjunta vs placebo em pacientes com LES ativo e maiores de 18 anos.</p> <p>- Dose: 10 mg/kg nas semanas (sem) 0, 2, 4 e após a cada 4 sem por 52 sem</p> <p>Desfechos: Redução do SRI (<i>SLE Response Index</i>) na sem 52 -Efeitos adversos</p>	<p>Redução do SRI: avaliação de 3 ECR (2.549 pacientes) - Belimumabe foi superior ao placebo associado à terapia padrão do LES na melhora do SRI (OR=1,49 IC95% 1,26-1,77, p< 0,001- $i^2 > 50\%$, p = 0.919)</p> <p>Eventos adversos: avaliação de 3 ECR (3.873 pacientes) - Sem diferenças significativas entre os grupos belimumabe e placebo para efeitos adversos e efeitos adversos graves (OR=1,08 IC95% 0,83-1,39 p=0,573 $i^2 > 50\%$ p=0,954 e OR=1,07 IC95% 0,88-1,29 p=0,506 $i^2 > 50\%$ p=0,756, respectivamente). - Na análise por modelo fixo de incidência de eventos graves houve pequena diferença para o belimumabe (OR=1,23 IC95% 1,02-1,48 $i^2 = 0\%$ p=0,527) - Eventos adversos mais frequentes foram artralgias, infecções do trato respiratório superior, cefaleia, fadiga e náuseas.</p> <p>Conclusão: belimumabe foi superior em melhorar SRI em pacientes com LES ativo, com perfil de segurança semelhante ao placebo.</p>	<p>- Inclusão de somente 4 estudos, apesar do número significativo de pacientes, além da limitação na identificação de potenciais fatores de confusão de cada estudo são as principais limitações.</p> <p>- Ainda são necessários estudos de longo prazo para definir melhor questões de segurança e impacto em desfechos como acúmulo de danos e sobrevida.</p>
Kandala NB <i>et al</i> , 2013 (26)	<p>- Revisão sistemática e metanálise de ECR.</p> <p>- Bases consultadas: Cochrane Central Register of Controlled Trials, DARE, Embase, HTA Database, Medline, Pre-Medline e Science Citation Index</p>	<p>- Belimumabe como terapia adjunta vs placebo em pacientes com LES ativo e maiores de 18 anos.</p> <p>- Dose: 10 mg/kg nas sem 0, 2, 4 e após a cada 4 sem (avaliar eficácia); 1, 4 e 10 mg/kg nas</p>	<p>Redução do SRI: belimumabe foi superior ao placebo associado à terapia padrão do LES na melhora do SRI na sem 52 (OR=1,63, IC95% 1,27-2,09 p = 0,5 – $i^2=0\%$) –2 estudos – BLISS 52 e BLISS 76) - Na avaliação do SRI na sem 76 não houve diferença entre os grupos (OR= 1,31 IC95% 0,919-1,856) –1 estudo – BLISS 76</p> <p>Eventos adversos: sem diferenças significativas entre os</p>	<p>- Inclusão de somente 3 estudos e heterogeneidade das populações estudadas representam as principais limitações.</p> <p>- Ainda são</p>



Estudo	Desenho	Intervenção Desfechos	Resultados	Limitações
	<p>- Incluídos 3 ECR (2 fase III e 1 fase II – n=2.133 pacientes) avaliando belimumabe como terapia adjunta do tratamento padrão de pacientes com LES ativo (SELENA-SLEDAI pelo menos 4), mas que não tivessem nefrite lúpica ativa e grave, nem manifestações envolvendo sistema nervoso central.</p>	<p>sem 0, 2, 4 e após a cada 4 sem (avaliar segurança) por 52 sem</p> <p>Desfechos: -Redução do SRI (<i>SLE Response Index</i>) na sem 52 -Eventos adversos – EA (eventos adversos graves, infecções graves e morte)</p>	<p>grupos para EA e EA graves, mas houve mais EA graves e mortes no grupo tratado com belimumabe. - Houve 14 mortes durante os 3 ECR – 3 no grupo placebo e 11 no grupo belimumabe (6 com dose de 10 mg/kg) – OR=11,7 IC95% 0,474-6,124).</p> <p>Conclusão: belimumabe foi superior em melhorar SRI em pacientes com LES ativo, com perfil de segurança semelhante ao placebo.</p>	<p>necessários estudos de longo prazo para definir melhor questões de segurança e impacto em desfechos como acúmulo de danos e sobrevida.</p>
<p>Borba HH <i>et al</i>, 2013 (30)</p>	<p>- Revisão sistemática e metanálise de ECR.</p> <p>-Bases consultadas: MEDLINE, Cochrane Library, SCIELO, Scopus, and International Pharmaceutical Abstracts.</p> <p>- Incluídos 3 ECR (2.133 pacientes) avaliando belimumabe como terapia adjunta do tratamento padrão de pacientes com LES ativo (SELENA-SLEDAI pelo menos 4), mas que não tivessem nefrite lúpica ativa e grave, assim como manifestações envolvendo sistema nervoso central</p>	<p>- Belimumabe como terapia adjunta comparado com placebo em pacientes com LES ativo e maiores de 18 anos.</p> <p>- Dose: 10 mg/kg nas semanas 0, 2, 4 e após a cada 4 semanas.</p> <p>- Avaliação de eficácia: n=1.125 (2 ECR).</p> <p>- Avaliação de segurança: n=1.349 (3 ECR).</p> <p>- Duração do tratamento de 52 semanas.</p> <p>Desfechos: -Redução do SRI -EA graves</p>	<p>Redução do SRI: - Belimumabe 10 mg/kg foi superior ao placebo associado à terapia padrão do LES na melhora do SRI na semana 52 (OR=1,31, IC95% 1,15-1,49 p < 0,0001 – i² = 0%) - Na semana 76 não houve diferença entre os grupos (OR=1,19, IC95%0,95-1,49 p=0,14)</p> <p>Eventos adversos: Não houve diferenças significativas entre os grupos Belimumabe e placebo para eventos adversos e eventos adversos graves</p> <p>Conclusão: belimumabe foi superior em melhorar SRI em pacientes com LES ativo, com perfil de segurança semelhante ao placebo.</p>	<p>- Heterogeneidade entre os estudos, especialmente em relação ao estudo de fase 2 incluído na análise e diferenças étnicas entre as diferentes regiões estudadas.</p>



4.1. Evidência clínica

As 3 metanálises avaliadas neste PTC avaliaram basicamente os mesmos ensaios clínicos, sendo 3 estudos de fase III e 1 estudo de fase II, e os valores de OR de eficácia e segurança obtidos foram semelhantes. Conforme seus resultados, o belimumabe é superior ao placebo como tratamento adjunto à terapia padrão no melhor controle da atividade de doença de pacientes com LES ativo (exceto nefrite ativa e grave e manifestações com envolvimento neurológico) nas avaliações realizadas na semana 52 de tratamento. Somente um estudo avaliou a eficácia na semana 76 de tratamento, não mostrando diferença estatisticamente significativa entre os grupos, demonstrando perda de efeito ao longo do tempo.

Os principais eventos adversos foram artralgias, infecções do trato respiratório superior, cefaleia, fadiga e náuseas com perfil de segurança semelhante ao grupo placebo em todos os estudos. No entanto, metanálise de Wei et al em uma análise de efeito fixo demonstrou maior risco de eventos adversos graves para o belimumabe e Kandala et al apontou um número maior de eventos adversos graves no grupo belimumabe nos 3 estudos analisados, mas sem diferença estatisticamente significativa.

A magnitude global do efeito é de pequena a moderada, dependendo do grau de atividade de doença, da presença ou não de anti-dsDNA e da intensidade do consumo de complementos. Todas as metanálises descrevem como principal limitação a heterogeneidade das populações estudadas nos estudos, número pequeno de pacientes e estudos e que é necessário maior tempo de seguimento para avaliações de eficácia e segurança a longo prazo. No entanto, o desfecho avaliado é considerado crítico e de grande importância, pois a manutenção da atividade de doença determina necessidade contínua de corticoide e acúmulo de danos irreversíveis ao longo do tempo, o que tem correlação direta com diminuição de sobrevida.

Em relação à posição no tratamento, não há um posicionamento definido deste fármaco, mas levando em consideração que trata-se de uma opção com elevado custo, sua utilização pode ser recomendada para aqueles pacientes que mantêm doença ativa (score SLEDAI >6), mesmo com uso de antimalárico associado com baixas doses de corticoide e falha a pelos menos dois imunossupressores utilizados em doses adequadas por pelo menos 3-6 meses.



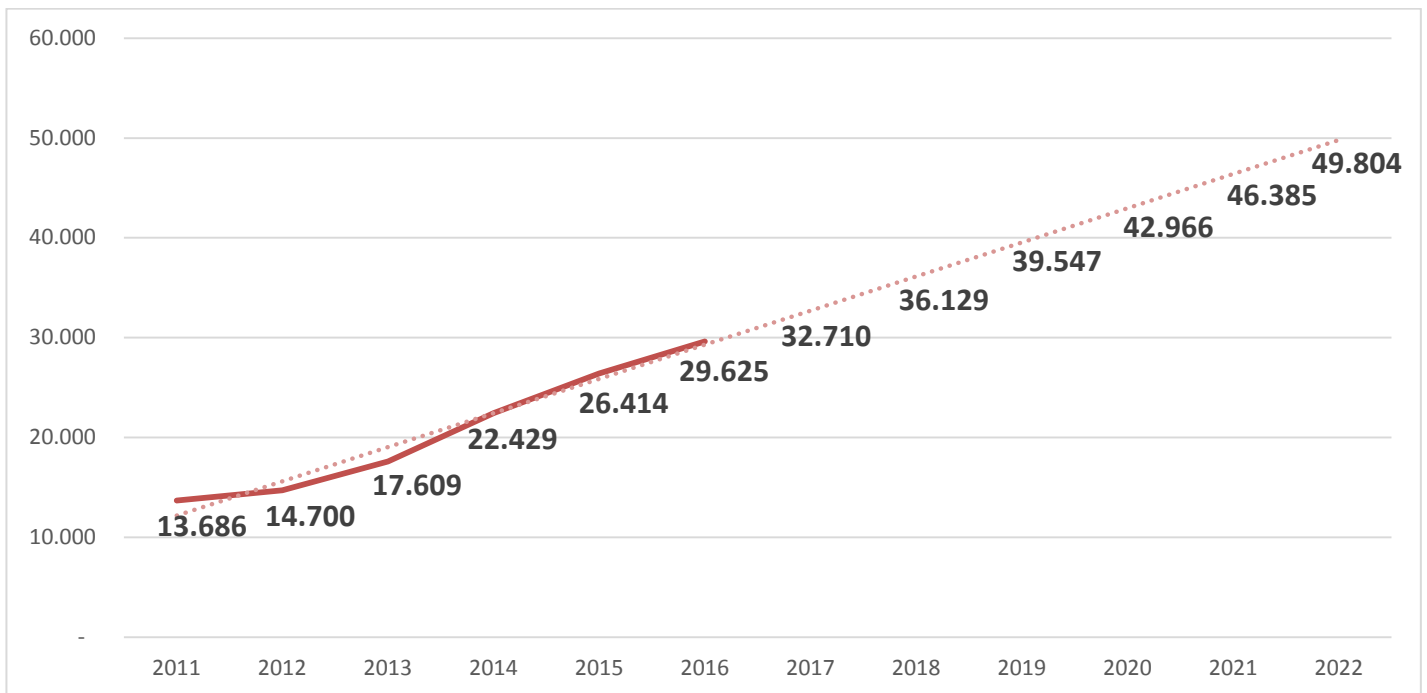
4.2. Análise de Impacto Orçamentário

Este modelo de impacto orçamentário foi elaborado com o objetivo de estimar os possíveis gastos do Ministério da Saúde com a incorporação do medicamento belimumabe para lúpus eritematoso sistêmico (LES). Assumiu-se que o primeiro ano de incorporação do medicamento será 2018 e o cálculo foi feito para os 5 primeiros anos após a incorporação.

Para calcular a população com LES recebendo tratamento pelo SUS foi observada a quantidade de pacientes que buscou tratamento pelo Componente Especializado da Assistência Farmacêutica (CEAF) entre os anos de 2011 e 2016 com os seguintes CIDs: L93.0 - Lúpus eritematoso discoide; L93.1 - Lúpus eritematoso cutâneo subagudo; M32.1 - Lúpus eritematoso disseminado [sistêmico] com comprometimento de outros órgãos e sistemas; M32.8 - Outras formas de lúpus eritematoso disseminado[sistêmico]

Observou-se um crescimento médio de 3.419 pacientes por ano nesta população, desta forma assumiu-se que este crescimento continuaria até o quinto ano após a incorporação. A figura 1 apresenta a quantidade de pacientes observada assim como a estimativa para os 5 anos após a incorporação.

Figura 1. Estimativa da população tratada pelo CEAF



O pedido de incorporação do medicamento belimumabe tem como indicação pacientes com LES com mais de 18 anos que não responderam a terapia padrão conforme previsto no Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas (PCDT), excetuando-se os pacientes com nefrite lúpica ativa grave ou com lúpus ativo grave do sistema nervoso central. Portanto, para calcular a quantidade de pacientes elegíveis para tratamento foram utilizadas informações advindas do estudo de Gyori, 2017, que acompanhou 1886 pacientes com LES. O quadro 4 destaca quais informações foram utilizadas para chegar a cada uma das estimativas. Foi também considerado que 5,9% dos pacientes com lúpus têm menos de 18 anos de idade, valor observado nos dados do CEAF referentes a 2016.

Quadro 4. Informações utilizadas nas estimativas da população elegível

Dado	Informação do estudo de Gyori, 2017	Valor
Pacientes que não responderam a terapia padrão	Pacientes que se mantiveram com doença ativa cronicamente aferida pelo SLEDAI em pelo menos 1 ano	14,6 %
Pacientes com nefrite lúpica ativa grave	Percentual de pacientes que apresentaram síndrome	39,2% (18,8% síndrome nefrótica + 20,4%)



	nefrítica, somado ao percentual de pacientes que apresentaram insuficiência renal	insuficiência renal)
Pacientes com lúpus ativo grave do sistema nervoso central	Percentual de pacientes que apresentaram convulsões, somado ao percentual de pacientes que apresentaram psicose	13,3% (9,9% convulsões + 3,4% psicose)

Como o custo de tratamento com belimumabe é maior no primeiro ano de tratamento devido a dose de ataque, a estimativa de pacientes foi separada em pacientes novos e pacientes em tratamento de manutenção. Foram considerados pacientes novos todos os pacientes de 2018, além dos 3.419 pacientes referentes ao crescimento médio anual entre 2019 e 2022. Por se tratar de uma doença com critérios de inclusão e exclusão estabelecidos no PCDT, assumiu-se que 100% dos pacientes elegíveis para tratamento seriam tratados desde o primeiro ano após a incorporação. Com base nas informações acima, foi calculada a estimativa de pacientes a receber tratamento entre os anos de 2018 a 2022, conforme apresentado na tabela 2.

Tabela 2. Estimativa de pacientes elegíveis ao tratamento com belimumabe

Ano	População CEAF	Novos	Tratamento de manutenção	Total de pacientes elegíveis
2018	36.129	2.616	0	2.616
2019	39.547	248	2.616	2.864
2020	42.966	248	2.864	3.112
2021	46.385	248	3.112	3.359
2022	49.804	248	3.359	3.607



Para calcular o custo de tratamento com belimumabe considerou-se o preço de aquisição referente a última compra do Departamento de Logística em Saúde da Secretaria Executiva do Ministério da Saúde (DLOG) para atender demandas judiciais, R\$ 1.782,43 para o frasco-ampola de 400mg e de R\$ 534,73 para o frasco-ampola de 120mg. A posologia utilizada para calcular o custo médio de tratamento foi aquela descrita na bula do medicamento, como a dose é calculada com base no peso do paciente, assumiu-se que o peso médio dos pacientes seria de 70kg. A tabela 3 descreve o cálculo feito para chegar ao custo de tratamento anual por paciente.

Tabela 2. Custo de tratamento

Descrição	Valor / Quantidade
Preço por frasco-ampola 400mg	R\$ 1.782,43
Preço por frasco-ampola 120mg	R\$ 534,73
Frascos de 400mg por infusão	1
Frascos de 120mg por infusão	3
Infusões no 1º Ano	14
Infusões nos anos seguintes	13
Custo anual por paciente 1º Ano	R\$ 47.412,68
Custo anual por paciente anos seguintes	R\$ 44.026,06

Com base nas informações apresentadas foi possível calcular a estimativa de impacto orçamentário da incorporação do belimumabe para os anos de 2018 a 2022. A estimativa foi de R\$ 124.053.662,63 no primeiro ano e de R\$ 697.183.992,46 ao longo dos 5 primeiros anos após a incorporação. Conforme apresentado na tabela 4.

Tabela 3. Resultados da análise de impacto orçamentário

Ano	Impacto Orçamentário
2018	R\$ 124.053.662,63
2019	R\$ 126.931.747,63
2020	R\$ 137.832.304,18
2021	R\$ 148.732.860,73
2022	R\$ 159.633.417,29
Total	R\$ 697.183.992,46



5. CONSIDERAÇÕES FINAIS

Em face do exposto, há evidência fraca (em virtude da perda da eficácia em 76 semanas e segurança de longo prazo) para sugerir a incorporação do belimumabe como terapia adjunta no tratamento de pacientes com LES com mais de 18 anos que não responderam a terapia padrão conforme previsto no PCDT de LES excetuando-se os pacientes com nefrite lúpica ativa grave ou com lúpus ativo grave do sistema nervoso central. Questões de custo-efetividade devem ser consideradas na decisão de incorporação.



6. RECOMENDAÇÃO PRELIMINAR DA CONITEC

Os membros presentes deliberaram que o tema fosse submetido à consulta pública com recomendação preliminar desfavorável à incorporação do belimumabe para lúpus eritematoso sistêmico.

7. REFERÊNCIAS

1. Mirabelli G, Cannarile F, Bruni C, et al. One year in review 2015: systemic lupus erythematosus. *Clin Exp Rheumatol*. 2015 May-Jun;33(3):414-25.
2. Pons-Estel GJ, Alarcon GS, Scofield L, et al. Understanding the epidemiology and progression of systemic lupus erythematosus. *Semin Arthritis Rheum*. 2010 Feb;39(4):257-68.
3. Vilar MJ, Sato EI. Estimating the incidence of systemic lupus erythematosus in a tropical region (Natal, Brazil). *Lupus*. 2002;11(8):528-32.
4. Boumpas DT, Fessler BJ, Austin HA, 3rd, et al. Systemic lupus erythematosus: emerging concepts. Part 2: Dermatologic and joint disease, the antiphospholipid antibody syndrome, pregnancy and hormonal therapy, morbidity and mortality, and pathogenesis. *Ann Intern Med*. 1995 Jul 1;123(1):42-53.
5. Cervera R, Khamashta MA, Font J, et al. Morbidity and mortality in systemic lupus erythematosus during a 10-year period: a comparison of early and late manifestations in a cohort of 1,000 patients. *Medicine (Baltimore)*. 2003 Sep;82(5):299-308.
6. Hochberg MC. Systemic lupus erythematosus. *Rheum Dis Clin North Am*. 1990 Aug;16(3):617-39.
7. Kasitanon N, Magder LS, Petri M. Predictors of survival in systemic lupus erythematosus. *Medicine (Baltimore)*. 2006 May;85(3):147-56.
8. Pistiner M, Wallace DJ, Nessim S, et al. Lupus erythematosus in the 1980s: a survey of 570 patients. *Semin Arthritis Rheum*. 1991 Aug;21(1):55-64.
9. Tucker LB, Menon S, Schaller JG, et al. Adult- and childhood-onset systemic lupus erythematosus: a comparison of onset, clinical features, serology, and outcome. *Br J Rheumatol*. 1995 Sep;34(9):866-72.
10. Bernatsky S, Boivin JF, Joseph L, et al. Mortality in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum*. 2006 Aug;54(8):2550-7.
11. Nossent J, Cikes N, Kiss E, et al. Current causes of death in systemic lupus erythematosus in Europe, 2000--2004: relation to disease activity and damage accrual. *Lupus*. 2007;16(5):309-17.
12. Hochberg MC. Updating the American College of Rheumatology revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum*. 1997 Sep;40(9):1725.
13. Tan EM, Cohen AS, Fries JF, et al. The 1982 revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum*. 1982 Nov;25(11):1271-7.



14. Petri M, Orbai AM, Alarcon GS, et al. Derivation and validation of the Systemic Lupus International Collaborating Clinics classification criteria for systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum.* 2012 Aug;64(8):2677-86.
15. Barr SG, Zonana-Nacach A, Magder LS, et al. Patterns of disease activity in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum.* 1999 Dec;42(12):2682-8.
16. Chambers SA, Allen E, Rahman A, et al. Damage and mortality in a group of British patients with systemic lupus erythematosus followed up for over 10 years. *Rheumatology (Oxford).* 2009 Jun;48(6):673-5.
17. Zonana-Nacach A, Barr SG, Magder LS, et al. Damage in systemic lupus erythematosus and its association with corticosteroids. *Arthritis Rheum.* 2000 Aug;43(8):1801-8.
18. Gladman DD, Urowitz MB, Rahman P, et al. Accrual of organ damage over time in patients with systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol.* 2003 Sep;30(9):1955-9.
19. Bombardier C, Gladman DD, Urowitz MB, et al. Derivation of the SLEDAI. A disease activity index for lupus patients. The Committee on Prognosis Studies in SLE. *Arthritis Rheum.* 1992 Jun;35(6):630-40.
20. Petri M, Genovese M, Engle E, et al. Definition, incidence, and clinical description of flare in systemic lupus erythematosus. A prospective cohort study. *Arthritis Rheum.* 1991 Aug;34(8):937-44.
21. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas de Lúpus Eritematoso Sistêmico. Portaria SAS/MS nº 100, de 7 de fevereiro de 2013, retificada em 22 de março de 2013.
22. Cook RJ, Gladman DD, Pericak D, et al. Prediction of short term mortality in systemic lupus erythematosus with time dependent measures of disease activity. *J Rheumatol.* 2000 Aug;27(8):1892-5.
23. Petri M, Kim MY, Kalunian KC, et al. Combined oral contraceptives in women with systemic lupus erythematosus. *N Engl J Med.* 2005 Dec 15;353(24):2550-8.
24. Symmons DP, Coppock JS, Bacon PA, et al. Development and assessment of a computerized index of clinical disease activity in systemic lupus erythematosus. Members of the British Isles Lupus Assessment Group (BILAG). *Q J Med.* 1988 Nov;69(259):927-37.
25. Furie RA, Petri MA, Wallace DJ, et al. Novel evidence-based systemic lupus erythematosus responder index. *Arthritis Rheum.* 2009 Sep 15;61(9):1143-51.
26. Kandala NB, Connock M, Grove A, et al. Belimumab: a technological advance for systemic lupus erythematosus patients? Report of a systematic review and meta-analysis. *BMJ Open.* 2013;3(7).
27. Gladman D, Ginzler E, Goldsmith C, et al. The development and initial validation of the Systemic Lupus International Collaborating Clinics/American College of Rheumatology damage index for systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum.* 1996 Mar;39(3):363-9.
28. Mosca M, Boumpas DT, Bruce IN, et al. Treat-to-target in systemic lupus erythematosus: where are we today? *Clin Exp Rheumatol.* 2012 Jul-Aug;30(4 Suppl 73):S112-5.
29. Wei LQ, Liang YG, Zhao Y, et al. Efficacy and Safety of Belimumab Plus Standard Therapy in Patients With Systemic Lupus Erythematosus: A Meta-analysis. *Clin Ther.* 2016 May;38(5):1134-40.
30. Borba HH, Wiens A, de Souza TT, et al. Efficacy and safety of biologic therapies for systemic lupus erythematosus treatment: systematic review and meta-analysis. *BioDrugs.* 2013 Apr;28(2):211-28.

